

FACULTATIVOS ESPECIALISTAS DE AREA  
ESPECIALIDAD: RADIOFARMACIA

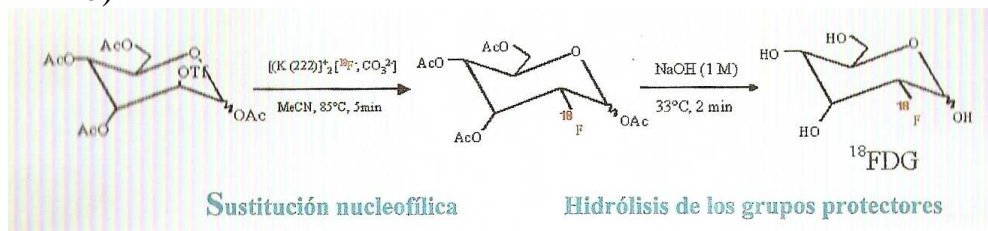
RESPUESTAS CORRECTAS AL CASO CLÍNICO REALIZADO EL  
21 DE ENERO DE 2008.

CASO CLÍNICO A  
PRODUCCIÓN DE  $^{18}\text{F}$ FDG

RESPUESTAS:

1) a)  $^{18}\text{O}$  ( p , n )  $^{18}\text{F}$

b)



2) a) Impurezas químicas

*Kriptofix*: catalizador del proceso de síntesis.

*Acetonitrilo*: puede aparecer como disolvente residual del catalizador.

*Etanol y Acetona*: como disolventes residuales de los lavados.

*D-Glucosa*: puede no considerarse impureza.

b) Impurezas radionucleídicas

$^{13}\text{N}$ : aparece como resultado del bombardeo del  $^{16}\text{O}$  del  $^{16}\text{H}_2\text{O}$  con los protones ( $^{16}\text{O}$  ( p ,  $\alpha$  )  $^{13}\text{N}$ ). El  $^{16}\text{H}_2\text{O}$  puede encontrarse en cantidades de hasta un 5% en el agua enriquecida  $^{18}\text{H}_2\text{O}$ .

c) Impurezas radioquímicas

$^{18}\text{F}^-$ : libre sin marcar

2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-desoxi-D-manosa ( $^{18}\text{FDM}$ ): por epimerización de la  $^{18}\text{F}$ FDG.



*Derivados parcialmente acetilados de la  $^{18}\text{FDG}$ : por hidrólisis incompleta de los grupos protectores.*

3) a) Método de determinación de la pureza química

*Kriptofix: por cromatografía en capa fina (TLC).*

*Acetonitrilo: por cromatografía de gases (GC).*

*Etanol y acetona: por GC.*

*D-glucosa: por cromatografía líquida (HPLC) con resina de intercambio aniónico utilizando NaOH 0.1 M como fase móvil.*

b) Método de determinación de la pureza radionucleídica.

$^{13}\text{N}$ : por determinación del  $T_{1/2}$  de desintegración de la mezcla  $^{18}\text{F}$ - $^{13}\text{N}$

c) Método de determinación de la pureza radioquímica.

$^{18}\text{F}$  y  $^{18}\text{FDM}$ : por HPLC con resina de intercambio aniónico utilizando NaOH 0.1 M como fase móvil.

*Formas parcialmente acetiladas de la  $^{18}\text{FDG}$ : por TLC.*

4) a) *Por espectrometría de radiación gamma* identificando el pico de 0.511 MeV (según la geometría puede observarse un pico suma de 1.022 MeV).

b) *Por el  $T_{1/2}$  de desintegración.*

c) *Por los cromatogramas* obtenidos al determinar la pureza radioquímica.

5) a) *pH*: entre 4.5 y 8.5

b) *Esterilidad*: mediante cultivo microbiológico.

c) *Endotoxinas bacterianas*: por la prueba del LAL (Lymulus Amebocyte Lysate).

6) Porque aunque los ciclotrones que aceleran partículas negativas tienen la desventaja de que requieren un vacío superior, permiten extraer dos haces simultáneamente y tienen un diseño, operación y mantenimiento más sencillo y menos costoso que los que aceleran partículas positivas.

7) Niobio y Tántalo. Los blancos de Plata han dejado de fabricarse por la gran cantidad de impurezas que producen.

8) Depende del tiempo de irradiación, de la intensidad y energía de las partículas incidentes y de la cantidad de material del blanco.

9) Es aquella para la cual el ritmo de producción es igual al ritmo de desintegración del radionucléido considerado estableciéndose un equilibrio secular. Las fracciones de actividad de saturación del 50%, 75%, 87.5% y 93.5% se alcanzan con 1, 2, 3 y 4 períodos de semidesintegración. Por ello, para el  $^{18}\text{F}$  el 75% de la actividad se alcanzará aproximadamente a los 220 min (dos periodos de semidesintegración).

10) La vía electrofílica es más compleja ya que requiere la utilización de  $^{18}\text{F}_2$  molecular. Para ello se debe de disponer de un blanco gaseoso e irradiar el  $^{20}\text{Ne}$  con deuterones. El mantenimiento y operación con estos blancos es más dificultoso. La mayor limitación de la vía electrofílica es que solamente el 50% de los átomos de  $^{18}\text{F}$  se incorporan al precursor y además se obtiene un producto final con menor actividad específica.

11) La hidrólisis alcalina tiene la ventaja de realizarse a temperatura ambiente, es más rápida y tiene mayor rendimiento que la hidrólisis ácida. Con la hidrólisis alcalina no se producen las impurezas químicas 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ni 2-cloro-2-desoxi-D-glucosa que se pueden producir en la hidrólisis ácida.

Como desventaja podemos citar la posibilidad de epimerización de la  $^{18}\text{F}$ FDG en  $^{18}\text{F}$  FDM (2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-manosa). No obstante podemos reducir esta impureza a concentraciones muy bajas, controlando la concentración de NaOH, la temperatura y el tiempo de reacción.

12) Aunque el Kriptofix parece ser más tóxico que el Tetrabutilamonio sus niveles en el producto final son indetectables. Por ello se prefiere el uso del Kriptofix por la facilidad de su determinación por TLC en lugar del Tetrabutilamonio que requiere HPLC para su determinación.

13) No, ya que las columnas de RP C18 (fase reversa de octadecilsilano) solamente serían necesarias si se utilizara Tetrabutilamonio como catalizador.

14) La esterilización por filtros de membrana (tipo Millipore) no es suficiente. Se debe de esterilizar por calor húmedo durante cuatro min a 135 °C, que equivale a la esterilización convencional o standard de 20 min a 121 °C. Con este sistema de esterilización



rápida se puede liberar el producto unos 15 min antes. No obstante, a estas temperaturas es necesario tamponar la muestra para evitar la formación de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-manosa que se produciría a pH alcalino.

15) Al tratarse de ensayos cuya duración suele superar el período de caducidad de la <sup>18</sup>FDG, las pruebas de Endotoxinas (LAL) y de Esterilidad pueden realizarse tras la liberación del producto para evitar un retraso en el uso de la <sup>18</sup>FDG o hacer que el proceso de producción sea inviable. Esto puede realizarse porque, como se ha indicado anteriormente, se trata de procesos validados previamente que garantizan la calidad farmacéutica o biológica de las preparaciones. No obstante, dichas pruebas deben de realizarse obligatoriamente en cada lote de producción.

## **CASO CLÍNICO B** **MARCAJE CELULAR**

### **RESPUESTAS:**

- Pregunta 1a: Respuesta: **310 MBq (se admite 290 MBq)**
- Pregunta 1b: Respuesta: **falso**
- Pregunta 1c: Respuesta: **verdadero**
- Pregunta 2: Respuesta: **extraer sangre lentamente con palomilla de 19G sobre jeringas con ACD-A y agitar suavemente de forma inmediata**
- Pregunta 3: Respuesta: **>2 x10<sup>8</sup>**
- Pregunta 4: Respuesta: **ACD-A o Heparina**
- Pregunta 5: Respuesta: **7.5 o 10 (sangre/anticoagulante)**
- Pregunta 6a: Respuesta: **no**
- Pregunta 6b: Respuesta: **falso**
- Pregunta 6c: Respuesta: **T ambiente (se admite por debajo de 37° C), 150 x g (se admite hasta 250 x g), 5 minutos**
- Pregunta 7: Respuesta: **Se centrifuga a 150 x g para depositar leucocitos, con mínima sedimentación de plaquetas. Por encima de 250 x g, la contaminación plaquetaria pone en riesgo el rendimiento mínimo de marcaje de leucocitos**
- Pregunta 8a: Respuesta: **0.5/ 1ml**



- Pregunta 8b: Respuesta: **0.5/ 1ml y 740 MBq**
- Pregunta 9: Respuesta: **Peligra viabilidad leucocitaria. Aumenta riesgo de aberraciones en monocitos.**
- Pregunta 10a: Respuesta: **falso**
- Pregunta 10b: Respuesta: **15 minutos a 37° C**
- Pregunta 11a: Respuesta: **c**
- Pregunta 11b: Respuesta: **150 x g**
- Pregunta 11c: Respuesta: **30 minutos**
- Pregunta 12: Respuesta: **Riesgo de pérdida viabilidad leucocitos. Elución del trazador. Disminución de actividad inyectada.**
- Pregunta 13: Respuesta: **La actividad ligada a células dividida por la suma de actividad ligada y no ligada a células.**
- Pregunta 14: Respuesta: **Colocar 3 ml de cloroformo R y 3 ml de cloruro sódico R al 0.9% en tubo de cristal de 10 ml. Añadir 100 µl de <sup>99m</sup>Tc HM-PAO. Tapar, agitar 1 min, reposar, separar la fase acuosa con pipeta de vidrio. Medir la actividad de ambas fases. La pureza radioquímica vendrá dada por el cociente entre la actividad en fase orgánica y la suma de actividad en ambas fases.**

- Pregunta 15: Respuesta:

**Estudio de viabilidad con azul de Trypan**

Centrifugar 50 µl de la suspensión de leucocitos marcados a 150 x g durante 5 min. Extraer el líquido sobrenadante y resuspender el botón leucocitario con 50 µl de *disolución fisiológica tamponada a pH 7,2*

Mezclar 10 µl de la suspensión tamponada de leucocitos marcados con 10 µl de Azul de Trypan.

Colocar 10 µl de la suspensión final en un porta y cubrirlo con un cubre. Antes de 5 minutos, contar los leucocitos viables y no viables entre un total mínimo de 100, en un microscopio óptico.

Se consideran leucocitos viables aquéllos que muestran ausencia de captación del colorante. Se consideran leucocitos no viables aquellos que quedan teñidos de azul claro.

$$\text{Porcentaje de Viabilidad} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de leucocitos viables}}{100 \text{ leucocitos}} \times 100 \text{ (Normal >95\%)}$$

Aplicar este porcentaje al n° de leucocitos totales para deducir el n° de leucocitos viables.

**Se admite test de recuperación "in vivo".**

- Pregunta 16: Respuesta:  
**Eliminar rigurosamente actividad no ligada a células (incidir en el proceso de lavado tras marcaje; diluir con plasma la mezcla de marcaje, leucocitos y <sup>99m</sup>Tc HM-PAO, tras incubación antes de centrifugar)**



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

**Inyectar inmediatamente la suspensión celular tras preparación  
Adquirir las imágenes más precozmente; una hora tras inyección.**